Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Décision de réévaluation RVD2014-02

Amitrole

(also available in English)

Le 8 juillet 2014

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0991 (imprimée)
1925-1009 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-28/2014-02F (publication imprimée)
H113-28/2014-02F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2014

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision de réévaluation 2
Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada 3
Qu'est-ce que l'amitrole? 3
Considérations relatives à la santé 4
Considérations relatives à l'environnement 8
Considérations relatives à la valeur 8
Mesures de réduction des risques 9
Nature des autres renseignements scientifiques demandés 9
Autres renseignements 9
Liste des abréviations 11
Annexe I Commentaires et réponses 13
Annexe II Modifications de l'étiquetage des produits à usage commercial contenant de l'amitrole 27
Références 29

Décision de réévaluation

Au terme d'une réévaluation de l'herbicide amitrole, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, maintient l'homologation de l'amitrole au Canada à des fins de vente et d'utilisation en pépinière sur des plants d'épinettes à racines nues (planches de semis). D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que l'utilisation de l'amitrole sur des plants d'épinette à racines nues (planches de semis) a de la valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement lorsque les produits qui en contiennent sont utilisés conformément aux énoncés d'étiquette révisés.

Toutes les utilisations de l'amitrole, sauf celle destinée aux planches des semis d'épinettes à racines nues, feront l'objet d'un abandon graduel parce que des risques préoccupants pour la santé humaine ont été relevés. Ces utilisations sont la suppression des herbes à feuilles larges et des graminées indésirables, annuelles et vivaces, dans les terres cultivées et non cultivées.

Dans le cadre de son programme de réévaluation des pesticides, l'ARLA évalue les risques que peuvent présenter les produits antiparasitaires ainsi que leur valeur afin de garantir qu'ils respectent les plus récentes normes en vigueur établies pour protéger la santé humaine et l'environnement. De plus, l'ARLA tient compte de la Directive d'homologation DIR2001-03, *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*, qui décrit en détail les activités de réévaluation et la structure du programme. La réévaluation s'appuie sur des données obtenues auprès des titulaires d'homologation ou tirées de publications scientifiques ainsi que sur des renseignements provenant des autres organismes de réglementation et de diverses sources pertinentes.

La démarche réglementaire utilisée pour la réévaluation de l'amitrole a d'abord été publiée dans un document de consultation[1], le Projet de décision de réévaluation PRVD2012-01, *Amitrole*. Le présent document de décision de réévaluation[2] décrit l'étape du processus décisionnel qu'a employé l'ARLA pour réévaluer l'amitrole et résume sa décision ainsi que les motifs qui la justifient. En outre, l'annexe I présente un sommaire des commentaires reçus pendant la période de consultation et les réponses de l'ARLA. La décision de réévaluation rendue est conforme à celle ayant été proposée dans le PRVD2012-01. L'ARLA informera les titulaires des produits contenant de l'amitrole des mesures à prendre pour se conformer à cette décision en fonction des exigences particulières touchant l'homologation de leurs produits et des options réglementaires à leur disposition.

Pour de plus amples détails sur le contenu de la présente Décision de réévaluation, veuillez consulter le document qui s'y rattache, le PRVD2012-01.

---

1 « Énoncé de consultation » selon le paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Énoncé de décision » selon le paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada

La *Loi sur les produits antiparasitaires* a pour principal objectif de prévenir tout risque inacceptable que pourrait présenter l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[3] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[4] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières à l'étiquette du produit afin de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques ainsi que sur des méthodes d'évaluation des risques qui sont rigoureuses et modernes. Les méthodes utilisées consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-populations sensibles chez les humains (par exemple, les enfants) et chez les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques tiennent également compte de la nature des effets observés ainsi que des incertitudes liées aux répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour en savoir plus sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que l'amitrole?

L'amitrole est un herbicide systémique non sélectif qui appartient au groupe 11. Il est homologué pour la suppression de nombreuses espèces de mauvaises herbes à feuilles larges et de graminées indésirables, annuelles et vivaces, dans les terres cultivées et non cultivées. L'amitrole est habituellement appliqué au moyen de matériel au sol en pulvérisation généralisée ou en traitement localisé (une ou deux fois par saison) avant la plantation des cultures, lorsque les mauvaises herbes sont sorties du sol et qu'elles sont en pleine croissance. Les doses d'application varient en fonction du site d'utilisation : de 0,4 à 0,7 kg m.a./ha sur les semis d'épinette, de 1 à 4 kg m.a./ha sur les cultures destinées à l'alimentation humaine ou animale, et de 1 à 11 kg m.a./ha dans les pâturages, sur les cultures de peupliers et sur les terres non cultivées.

---

3 « Risques acceptables » selon la définition du paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Valeur » selon la définition du paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Au Canada, il y a deux produits contenant de l'amitrole homologués aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : une matière active de qualité technique et une préparation à usage commercial. Les titulaires des préparations à usage domestique contenant de l'amitrole avaient, de leur propre initiative, abandonné leurs produits au moment de commencer la réévaluation. Par conséquent, ces produits n'ont pas été réévalués.

Les utilisations de l'amitrole appartiennent aux catégories d'utilisation suivantes : cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine, cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale, cultures industrielles de graines oléagineuses et de plantes à fibres, forêts et boisés, et gestion industrielle et domestique de la végétation dans des sites non destinés à des usages alimentaires.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'amitrole peuvent-elles nuire à la santé humaine?

L'exposition à l'amitrole en contexte professionnel et par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau potable) présente des risques préoccupants.

L'exposition à l'amitrole peut se produire par le régime alimentaire (c'est-à-dire en consommant de la nourriture et de l'eau potable), pendant l'application des produits qui en contiennent ou après le traitement. Au cours de l'évaluation des risques, l'ARLA tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé des animaux soumis aux essais et la dose à laquelle les humains pourraient être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les femmes qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses nettement inférieures aux doses qui n'ont causé aucun effet chez les animaux à l'étude sont considérées comme étant acceptables pour l'homologation.

Chez les animaux de laboratoire, l'amitrole a présenté une faible toxicité aiguë par les voies orale et cutanée, et il était modérément toxique par inhalation. L'amitrole a causé une irritation minime des yeux et aucune irritation de la peau. L'exposition à l'amitrole peut provoquer une sensibilisation cutanée.

L'organe cible était la thyroïde lorsque les animaux étaient exposés par voie orale et par inhalation. Étant donné l'incidence accrue de tumeurs hépatiques chez la souris et de tumeurs de la thyroïde et de l'hypophyse chez le rat, les risques de cancer associés à l'amitrole sont préoccupants. Par contre, la mutagénicité de l'amitrole ne soulève aucune préoccupation.

Après l'administration d'amitrole à des lapines gravides, on a observé une augmentation du nombre de cas de malformations crâniennes. Compte tenu de la nature de ces critères d'effet et des répercussions qu'ils peuvent avoir sur la santé des fœtus, on a appliqué des facteurs de protection supplémentaires à l'évaluation des risques afin de réduire davantage le degré d'exposition admissible chez l'humain à l'amitrole.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments sont préoccupants.

La dose de référence détermine les concentrations auxquelles une personne peut être exposée au cours d'une journée (exposition aiguë) ou d'une vie (exposition chronique) sans craindre d'effets nocifs sur sa santé. Habituellement, l'exposition alimentaire associée à la consommation d'eau et de nourriture est jugée acceptable si elle est inférieure à 100 % de la dose aiguë ou de la dose chronique de référence (dose journalière admissible). La dose journalière admissible est une estimation de l'exposition quotidienne aux résidus d'un pesticide que l'on peut subir pendant toute une vie sans craindre d'effets nocifs importants.

On a estimé l'exposition humaine à l'amitrole à partir des résidus mesurés dans les cultures traitées et dans l'eau potable en prenant compte de l'exposition de la population générale aussi bien que des diverses sous-populations, notamment celle qui est la plus exposée, à savoir les nourrissons de moins d'un an. Cette exposition globale (par la nourriture et l'eau potable) à l'amitrole représente environ 640 % de la dose aiguë de référence pour les femmes âgées de 13 à 49 ans, et 2 900 % de la dose chronique de référence pour la population la plus sensible, soit les nourrissons (enfants de moins d'un an). Elle est donc préoccupante. Pour la population en général, le risque de cancer est estimé à 3×10^{-3} pour l'amitrole, une valeur jugée préoccupante. Un risque à vie de cancer de 1×10^{-6} (1 sur 1 million) ou moins n'est pas préoccupant pour la population générale si les personnes sont exposées aux résidus de pesticides présents sur ou dans les aliments ou dans l'eau potable ou exposées accidentellement d'une autre façon. Pour de plus amples renseignements sur la méthode d'évaluation du risque potentiel de cancer associé aux pesticides, veuillez consulter le Document de principes SPN2000-01, *Document technique – Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*. Compte tenu de la présence de risques préoccupants pour la santé humaine, toutes les utilisations de l'amitrole sur des aliments doivent faire l'objet d'un abandon graduel.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire des aliments qui contiennent des résidus de pesticides en concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR pour les pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, après l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Chaque LMR correspond à la concentration maximale d'un pesticide, en parties par million (ppm), permise dans ou sur certains aliments. Les aliments contenant des quantités de résidus de pesticide inférieures à la LMR fixée ne présentent pas de risque préoccupant pour la santé.

Les LMR canadiennes pour l'amitrole sont actuellement établies à 0,01 ppm pour le blé, l'orge, le canola (colza) et les pois. Les résidus présents dans toutes les autres denrées, notamment celles dont le traitement est approuvé au Canada mais pour lesquelles aucune LMR distincte n'a été fixée, sont réglementés aux termes du paragraphe B.15.002 (1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui stipule que la concentration des résidus ne doit pas dépasser 0,1 ppm. Cependant, des modifications à cette LMR générale pourraient être apportées à l'avenir, comme l'indique le Document de travail DIS2006-01, *Abrogation de la norme générale relative à la limite maximale de résidus de 0,1 ppm pour les résidus de pesticides dans les aliments [paragraphe B.15.002(1) du Règlement]*.

Comme la LMR représente la concentration maximale de pesticide permise dans et sur les aliments concernés, l'ARLA supprime régulièrement des LMR fixées en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* lorsque des utilisations alimentaires sont abandonnées au Canada. Les résidus présents dans de tels aliments sont alors assujettis aux dispositions du paragraphe B.15.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, selon lesquelles la concentration des résidus ne doit pas dépasser la LMR générale de 0,1 ppm.

Dans le cas de l'amitrole, comme les LMR fixées pour le blé, l'orge, le canola et les pois sont de 0,01 ppm et que le fait de les supprimer entraînerait leur remplacement par la LMR générale de 0,1 ppm, qui est plus élevée, la LMR canadienne en vigueur de 0,01 ppm sera maintenue. Pour en savoir davantage sur l'évaluation des risques par le régime alimentaire, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du PRVD2012-01.

Une exposition par le régime alimentaire à la triazolyl alanine, un métabolite de l'amitrole, est possible si l'amitrole est utilisé sur des aliments. Les résidus de triazolyl alanine sont réglementés au Canada en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et ne doivent pas dépasser 2,0 ppm dans les denrées d'origine végétale. Ce métabolite est commun aux pesticides contenant du triazole comme l'amitrole. Les propriétés chimiques de ce métabolite et les risques pour la santé humaine découlant de l'utilisation de tous les pesticides homologués contenant du triazole seront évalués dans le cadre d'une évaluation des risques cumulatifs menée séparément. Pour de plus amples renseignements sur la triazolyl alanine, veuillez consulter le PRVD2010-14, *Myclobutanil*.

Risques en milieux résidentiels et autres milieux non professionnels

Les risques ne sont pas préoccupants en milieu non professionnel.

Aucune utilisation en milieu résidentiel n'est appuyée par le titulaire. Il n'est donc pas nécessaire d'évaluer les risques dans ce contexte.

Le risque d'exposition associé aux activités se déroulant dans les exploitations d'autocueillette est considéré comme négligeable, car l'amitrole n'est pas appliqué directement sur les fruits ni sur le feuillage des plantes cultivées.

Risques professionnels liés à la manipulation de l'amitrole

Les risques professionnels liés à la manipulation de l'amitrole, autres que les risques de cancer, sont préoccupants pour la plupart des utilisations.

La plupart des valeurs estimatives des risques autres que les risques de cancer liés au mélange, au chargement et à l'application de l'amitrole n'atteignaient pas la marge d'exposition cible, même lorsque des mesures de réduction des risques telles que le port de l'équipement de protection individuelle maximal et l'application de mesures techniques de protection étaient prises en compte. Ces risques sont donc préoccupants. Même en adoptant les mesures maximales de réduction des risques, la seule utilisation qui atteint la marge d'exposition cible est celle qui concerne les plants d'épinettes à racines nues (plantules et planches de semis). Aux plus faibles doses d'application par pulvérisateur manuel à basse pression, l'utilisation dans les pâturages, sur les bords des routes et des clôtures ainsi que sur les talus des fossés atteint également la marge d'exposition cible, mais elle présente un risque préoccupant d'exposition après le traitement.

Les risques de cancer pour les travailleurs qui manipulent l'amitrole ne sont pas préoccupants pour la plupart des utilisations.

Pour les travailleurs, la plupart des risques de cancer ne sont pas préoccupants en contexte agricole, pourvu que des mesures de réduction des risques soient appliquées, comme des mesures techniques de protection supplémentaires, d'autres pièces d'équipement de protection individuelle et des restrictions sur la quantité du produit manipulée par jour. Les risques de cancer sont préoccupants pour les personnes qui appliquent de l'amitrole sur des brise-vents et des cultures de peupliers.

Les risques professionnels autres que les risques de cancer pour les travailleurs après le traitement sont préoccupants pour la plupart des utilisations.

L'évaluation des risques professionnels après le traitement tient compte de l'exposition des travailleurs qui pénètrent dans un site agricole traité. D'après le profil d'emploi actuel de l'amitrole, les risques autres que les risques de cancer pour les travailleurs effectuant le dépistage des organismes nuisibles dans la plupart des cultures ne respectent pas les normes en vigueur, et sont donc préoccupants. Même en appliquant les mesures de réduction des risques, les délais de sécurité requis pour réduire les risques après le traitement variaient de 4 à 70 jours, mais ils pourraient ne pas être réalistes, d'un point de vue agronomique, pour la plupart des cultures. L'utilisation concernant les plants d'épinettes à racines nues (planches de semis) est la seule dont le délai de sécurité (4 jours) est réaliste sur le plan agronomique.

Les risques de cancer pour les travailleurs après un traitement à l'amitrole ne sont pas préoccupants pour la plupart des utilisations si les délais de sécurité sont pris en considération.

Les risques de cancer pour les travailleurs qui retournent sur un site traité ne sont pas préoccupants, pourvu que les longs délais de sécurité requis pour y pénétrer (tirés de l'évaluation des risques autres que les risques de cancer) soient pris en compte.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque l'amitrole entre dans l'environnement?

L'amitrole peut poser un risque pour les organismes terrestres et aquatiques; par conséquent, des mesures supplémentaires de réduction des risques doivent être observées.

Lorsque l'amitrole est rejeté dans l'environnement, une partie se retrouve dans le sol et les eaux de surface. Il est peu probable que l'amitrole persiste dans le sol, car il est lentement dégradé par l'activité microbienne. Des études de laboratoire indiquent que l'amitrole a un potentiel de lessivage dans le sol. Cependant, certaines études de terrain (reflétant les conditions au Canada) menées aux États-Unis font état de détections d'amitrole et de ses produits de transformation seulement dans les premiers 30 cm de la couche profonde du sol. Le lessivage est probablement neutralisé par les transformations microbiennes.

L'amitrole présente un risque pour les organismes terrestres et aquatiques. Les oiseaux et les petits mammifères sauvages courent particulièrement un risque au site d'application ou dans les zones adjacentes parce que les aliments qu'ils consomment sont contaminés. Il a été conclu que ces risques sont préoccupants et qu'il est impossible de les atténuer.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de l'amitrole?

L'amitrole contribue à la gestion des mauvaises herbes dans divers sites cultivés et non cultivés.

L'amitrole supprime un grand nombre de mauvaises herbes à feuilles larges et de graminées indésirables, annuelles et vivaces. On le considère généralement comme un herbicide spécialisé pour la gestion de certaines mauvaises herbes à feuilles larges vivaces (comme le chardon des champs dans la production des grandes cultures avec un travail minimum du sol), de plantes toxiques (par exemple, l'herbe à puce et le sumac de l'Ouest dans les sites non cultivés) et des mauvaises herbes vénéneuses (telles que quenouilles et prêles dans les pâturages, les brise-vent ou les terres non cultivées).

En tant que produit spécialisé, la quantité d'amitrole utilisée au Canada est limitée si on la compare à celle de plusieurs autres herbicides. Des matières actives autres que l'amitrole sont homologuées pour une utilisation sur tous les sites énumérés sur l'étiquette des produits contenant de l'amitrole. Cependant, pour quelques mauvaises herbes difficiles à éliminer (par exemple, la massette, le sumac de l'Ouest, l'asclépiade et le cranson velu), un seul autre herbicide est homologué.

Mesures de réduction des risques

Compte tenu des préoccupations pour la santé, l'ARLA annule l'homologation de toutes les utilisations d'amitrole et de toutes les préparations commerciales connexes, sauf l'utilisation en pépinière sur des plants d'épinettes à racines nues (planches de semis).

L'annexe II dresse la liste des modifications requises à l'étiquetage

Nature des autres renseignements scientifiques demandés

Voici les données exigées en vertu de l'article 12 de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour le maintien de l'homologation.

Données chimiques

- Les données d'analyse de cinq lots récents de la matière active de qualité technique afin de relever adéquatement toute impureté qui pourrait soulever des préoccupations.

Autres renseignements

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[5] à l'égard de la Décision de réévaluation concernant l'amitrole dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur le dépôt d'un tel avis (l'opposition doit s'appuyer sur des motifs scientifiques), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (sous la rubrique « Demander l'examen d'une décision ») ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

[5] Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Liste des abréviations

AC	absorption cutanée
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASAE	American Society of Agricultural Engineers
EPA	United States Environmental Protection Agency
FC	facteur de conversion
ha	hectare
j	jour
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m.a.	matière active
mg	milligramme
p.c.	poids corporel
PHED	Pesticides Handlers Exposure Database
PRVD	document de la série *Projet de décision de réévaluation*
ppm	partie par million
q_1^*	risque unitaire
RVD	document de la série *Décision de réévaluation*
STJ	superficie traitée par jour
T4	thyroxine
T3	triiodothyronine
TSH	thyréostimuline
ug	microgramme

Annexe I Commentaires et réponses

En réponse au document de consultation PRVD2012-01, *Amitrole*, l'ARLA a reçu des commentaires sur l'évaluation de la valeur et des risques pour la santé de la part du titulaire et d'un membre du public.

1.0 Commentaires concernant les risques pour la santé

1.1 Commentaire sur l'évaluation de la cancérogénicité

Le titulaire a fait observer que l'ARLA a établi le risque unitaire (q_1^*) à 0,328 (mg/kg p.c./j)$^{-1}$ en se fondant sur la formation de tumeurs folliculaires thyroïdiennes constatées chez des rats mâles.

L'amitrole est utilisé depuis très longtemps; il a donc été évalué de façon approfondie par différentes autorités réglementaires et sanitaires. Une attention particulière a été accordée au potentiel cancérogène dans le dossier toxicologique de l'amitrole. Avec l'accumulation des données et des études au fil du temps, il a été possible de mieux comprendre les mécanismes en jeu et leur importance quant aux risques pour la santé humaine. L'amitrole, auparavant considéré comme un « cancérogène possible » par diverses autorités, est maintenant reconnu comme « probablement non cancérogène ».

La classification de la cancérogénicité selon les principales autorités chargées de la réglementation des pesticides est résumée dans le tableau ci-dessous :

Organisme	Classification	Documents de référence
Commission européenne	Retrait de la catégorie 3 et suppression de la phrase de risque R40 (2000). En vigueur depuis le 20 avril 2004.	SCP/AMITR/002 final (2000) ECBI/24/00, rev 2 (2000)
Centre international de recherche sur le cancer	Retrait du groupe 2B. Rangé dans le groupe 3 : « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'humain » (2001).	WHO-IARC (2001)
Environmental Protection Agency (EPA)	Reclassification par l'EPA : probablement non cancérogène pour l'humain aux doses ne perturbant pas l'homéostasie thyroïdienne chez le rat (2006).	EPA-CARC (2006)

Le titulaire a récemment évalué ces différentes classifications en conjonction avec le dépôt d'une demande, adressée au Japon, visant à fixer des LMR pour l'amitrole dans diverses denrées. Le commentaire du titulaire était accompagné du document suivant :

> Vanhaecke, M. 7 July 2007. Establishment of Maximum Residue Limits (MRL) for Agrochemicals used outside Japan; Japan Food Sanitation Law Notification No. 499; Amitrole (CAS 61-82-5); Part II Toxicology - Evaluation and Classification of the Carcinogenic Potential for Amitrole. Nufarm S.A.S.

Le titulaire croit qu'il est possible que l'évaluation de l'ARLA surestime le risque de cancer; il suggère donc à l'Agence de considérer les résultats d'autres autorités réglementaires dans le cadre d'une réévaluation.

L'ARLA réévaluera-t-elle le risque de cancer?

Réponse de l'ARLA

En examinant la base de données toxicologiques de l'amitrole, l'ARLA a constaté une augmentation liée au traitement de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes chez le rat. D'après les résultats d'une série de tests de génotoxicité réalisés in vivo et in vitro, l'amitrole n'altère pas l'ADN. Pour étayer le recours à une évaluation des risques fondée sur la marge d'exposition pour cette réponse tumorale, l'ARLA a tenu compte d'un mode d'action non génotoxique chez le rat proposé dans la littérature scientifique, qui est associé à une inhibition de la thyroperoxydase.

Selon le mode d'action suggéré, l'amitrole inhibe la thyroperoxydase, entraînant ainsi une diminution de la concentration sérique de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3). Cette baisse de la concentration des hormones thyroïdiennes cause une hausse de la sécrétion de thyréostimuline (TSH) qui, si elle est maintenue, provoque une altération de la glande thyroïde (hypertrophie, hyperplasie et néoplasie). Ce mode d'action général a été bien caractérisé dans la littérature et est plausible sur le plan biologique chez le rat.

Dans des évaluations de l'amitrole réalisées en 2001, le Centre international de recherche sur le cancer et la Commission européenne ont accepté ce mode d'action et n'ont donc pas effectué d'évaluation quantitative du risque de cancer (n^{os} de l'ARLA : 1829150 et 1748609). En 2006, l'EPA a changé l'amitrole de catégorie en le classant comme « probablement non cancérogène pour l'humain aux doses ne perturbant pas l'homéostasie thyroïdienne chez le rat » [traduction libre] (n^{o} de l'ARLA : 1829148).

Dans sa réévaluation, l'ARLA a pris en compte les plus récentes évaluations du risque de cancer lié à l'amitrole réalisées par d'autres autorités importantes chargées de la réglementation des pesticides, y compris les évaluations citées par le titulaire. Le document fourni par le titulaire au cours de la période de commentaires suivant la publication du projet de décision ne contient aucun renseignement qui n'ait déjà été examiné par l'ARLA dans l'évaluation du mode d'action. Le titulaire n'a donc présenté aucun nouveau renseignement.

Pendant l'évaluation de l'amitrole, l'ARLA n'a reçu de la part du titulaire aucune évaluation du mode d'action de l'amitrole. Par conséquent, elle a eu recours au Programme international sur la sécurité des substances chimiques pour l'évaluation des modes d'action afin de chercher, dans la base de données toxicologiques de l'amitrole, des données probantes étayant le mode d'action proposé pour expliquer la formation de tumeurs thyroïdiennes chez le rat. Il convient de noter que les limites conceptuelles de plusieurs études (par exemple, le fait qu'il s'agissait d'études non exigées, que l'on n'ait pas mesuré l'ensemble des étapes clés du mode d'action dans toutes les études ou que le nombre d'animaux dans les groupes échantillonnés ait été insuffisant) n'ont pas permis d'établir de relation temporelle ni de relation dose-réponse. Un résumé de l'analyse est présenté ci-dessous.

Étapes clés du mode d'action

Inhibition de la thyroperoxydase
La première étape clé du mode d'action proposé est l'inhibition de la thyroperoxydase liée à la dose. Cet événement a été démontré in vitro à l'aide de la lactoperoxydase (enzyme semblable à la thyroperoxydase par sa structure et son fonctionnement) en présence d'amitrole en excès, avec des concentrations croissantes de peroxyde d'hydrogène.

Réponse hormonale à l'inhibition de la thyroperoxydase
Après l'inhibition de la thyroperoxydase, la deuxième étape clé du mode d'action proposé est la diminution des concentrations sériques de T3 et de T4. Un manque de cohérence a été observé dans les concentrations des hormones thyroïdiennes mesurées dans des études de toxicité chez le rat. Les concentrations de T3 et de T4 ont diminué comme prévu, mais des hausses inattendues de la concentration de T3 ont été constatées chez les animaux traités dans une étude de toxicité chronique menée avec des rats exposés de façon intermittente. De plus, lorsque les concentrations de T3 et de T4 étaient mesurées, il n'y avait pas de relation dose-réponse claire à tous les temps d'observation examinés, ou alors la diminution des concentrations de T3 et de T4 observées avec l'augmentation des doses d'amitrole n'était pas progressive.

Élévation de la concentration de thyréostimuline (TSH)
Après une réduction des concentrations sériques de T3 et de T4, une augmentation sérique de la concentration de TSH (la troisième étape du mode d'action proposé) était attendue. Cependant, la concentration de TSH n'a été mesurée que dans une étude de toxicité subchronique et une étude de détermination des doses réalisées chez le rat. Bien qu'une augmentation de la concentration de TSH ait été constatée dans tous les groupes expérimentaux de l'étude de détermination des doses, seuls les animaux du groupe ayant reçu la dose la plus élevée de l'étude de toxicité subchronique ont présenté une hausse de la concentration de TSH. Dans la même étude de toxicité subchronique menée chez le rat, les concentrations des hormones thyroïdiennes ont été mesurées à trois temps d'observation, mais aucune relation dose-réponse claire n'a été dégagée en ce qui concerne les concentrations de T4 et de TSH, et les concentrations de T3 chez les deux sexes n'étaient pas cohérentes. Par conséquent, il n'a pas été possible de corréler les concentrations de T3 et de T4 avec celles de TSH. De plus, aucune variation progressive et cohérente des concentrations hormonales n'a été notée, bien qu'une relation dose-réponse ait été observée au niveau de la glande thyroïde (variation du poids de la glande, hyperplasie, carcinome folliculaire).

Modifications pathologiques de la glande thyroïde
La quatrième étape clé du mode d'action proposé consiste en des modifications pathologiques de la glande thyroïde. Les modifications attendues (augmentation du poids de la glande thyroïde et hyperplasie folliculaire puis formation de tumeurs) ont été observées dans l'ensemble de la base de données.

On a également examiné les relations temporelles entre les étapes clés du mode d'action proposé. Il n'y avait aucune étude dans laquelle on avait mesuré les concentrations hormonales et réalisé des observations macroscopiques aux mêmes temps d'observation. Il a donc été difficile de formuler une conclusion précise sur la relation temporelle entre l'inhibition de la thyroperoxydase, les variations des concentrations de T3, de T4 et de TSH, et les modifications pathologiques de la glande thyroïde (augmentation du poids de la glande et hyperplasie folliculaire et/ou formation de carcinomes folliculaires). Ainsi, le mode d'action proposé n'a pu être confirmé.

Autres modes d'action possibles

Bien qu'il ait été établi que l'amitrole est un inhibiteur de la thyroperoxydase, d'autres modes d'action aboutissant au même résultat (soit à la formation de tumeurs folliculaires thyroïdiennes) n'ont pas été explorés, par exemple l'altération de cellules folliculaires, l'inhibition de la capture de l'iode, l'inhibition de la libération des hormones thyroïdiennes, l'inhibition de l'activité de la 5'-monoiodase et la stimulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Conclusion

Comme l'indique le document PRVD2012-01, le mode d'action proposé pour la formation de tumeurs folliculaires thyroïdiennes n'était pas appuyé par suffisamment de données cohérentes concernant les concentrations hormonales, aucune relation temporelle n'a pu être établie pour étayer la séquence des réactions, et aucune relation dose-réponse claire n'a été dégagée dans la base de données. Cela est dû en partie aux limites observées dans bon nombre des études de toxicité accessibles. En raison de ces lacunes, l'ARLA n'a pas pu valider le mode d'action proposé et s'est tourné vers un modèle linéaire d'évaluation quantitative du risque de cancer. L'ARLA a établi le risque unitaire (q_1^*) à 0,328 $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$ en se fondant sur la formation de tumeurs folliculaires thyroïdiennes observée chez le rat mâle dans l'étude de toxicité chronique à administration intermittente.

D'autres types de tumeurs ont été relevés dans la base de données : carcinomes et adénomes dérivés de cellules hypophysaires chez le rat, et carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez la souris. Il n'existe pas de consensus clair quant à l'importance de ces tumeurs parmi les organismes de réglementation internationaux. Le groupe de travail du Centre international de recherche sur le cancer a conclu que, étant donné que l'amitrole n'est pas génotoxique, les tumeurs hépatiques observées chez la souris et les tumeurs hypophysaires bénignes observées chez le rat étaient également dues à un mécanisme non génotoxique (2001). L'organisme n'a toutefois pas proposé de mécanisme. L'EPA a jugé que la présence de tumeurs hypophysaires chez le rat concordait avec le mode d'action accepté pour la formation des tumeurs thyroïdiennes, soit la perturbation de l'homéostasie hormonale thyroïdienne et hypophysaire. Après avoir réanalysé des données non publiées, l'EPA a conclu que la fréquence accrue de carcinomes hépatocellulaires observée chez la souris n'était plus préoccupante en raison du niveau de confiance peu élevé à l'égard des études publiées dans lesquelles ce résultat était observé (la présence de tumeurs hépatiques n'était pas liée au traitement). Bien que l'ARLA partage les conclusions tirées par l'EPA au sujet de l'étude non publiée de toxicité chronique chez la souris, elle demeure préoccupée par la fréquence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires observés dans une étude publiée (n° de l'ARLA : 1839761). Comme l'étude de toxicité par exposition alimentaire prévoyait l'administration d'une dose unique, un q_1^* n'a pu

être déterminé. L'ARLA considère que l'évaluation des risques reposant sur la présence de carcinomes et d'adénomes folliculaires thyroïdiens chez le rat permet de protéger la santé humaine contre les autres types de tumeurs mentionnés, étant donné la valeur élevée de q_1^* et la plus grande fréquence de ces tumeurs par comparaison avec celle des tumeurs hépatiques et hypophysaires.

Par conséquent, l'ARLA maintiendra sa position actuelle sauf si une quantité suffisante de données lui est fournie pour combler adéquatement les lacunes décelées dans le mode d'action.

1.2 Commentaire sur la quantité manipulée

Pour le traitement après la récolte de cultures destinées à la consommation animale ou humaine et la régénération de peuplements de luzerne, la superficie traitée, la méthode d'application et l'utilité du traitement seraient semblables à celles des traitements de préplantation. Le titulaire estime que 15 % du volume des ventes annuelles au pays est utilisé à ces fins. La dose d'application varie généralement de 1 à 2 kg m.a./ha.

Le 5 % restant du volume des ventes du produit est appliqué au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal ou d'un pulvérisateur manuel à basse pression dans des scénarios d'utilisation tels que l'application au sol dans des vergers de pommiers ou à l'intérieur des brise-vents, et comme traitement localisé contre certaines mauvaises herbes dans des sites non cultivés. Lorsque l'application s'effectue au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal ou d'un pulvérisateur manuel à basse pression, la superficie de traitement est petite, car la plupart des exploitants et des ouvriers agricoles sont peu disposés à travailler manuellement pendant de nombreuses heures consécutives. La quantité de 150 L/j utilisée dans les calculs de l'évaluation des risques (pour un exemple, voir l'annexe V du document PRVD) représente 15 pleins du pulvérisateur à réservoir dorsal de 10 L. Le titulaire est d'avis que la plupart des travailleurs ne toléreraient pas d'appliquer plus de 4 pleins de 10 L à l'aide d'un pulvérisateur à réservoir dorsal avant de recourir à une méthode d'application mécanisée.

Réponse de l'ARLA

Pour la régénération de peuplements de luzerne, on a supposé que la superficie traitée par jour (STJ) serait de 68 ha (application par l'agriculteur) et de 300 ha (application par un spécialiste de la lutte antiparasitaire), tandis que pour le traitement après la récolte de cultures destinées à la consommation humaine ou animale, on a supposé que la STJ serait de 100 ha (application par l'agriculteur) et de 400 ha (application par un spécialiste de la lutte antiparasitaire). Comme les cultures énumérées à la rubrique sur les traitements après la récolte comprennent, outre la luzerne, les produits céréaliers, on a supposé que la STJ correspondrait à la valeur par défaut définie pour la plus grande superficie, soit celle des cultures céréalières. Même si on retirait la luzerne de la liste afin d'utiliser les STJ moins élevées (68 et 300 ha), les risques liés à une exposition professionnelle demeureraient préoccupants.

La quantité de produit appliqué par jour au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal (150 L/j) est utilisée comme valeur par défaut par l'ARLA (d'après le document du Science Advisory Council for Exposure de l'EPA, *Policy #9 – Standard values for daily acres treated in agriculture*, publié le 1er avril 1999 et révisé le 5 juillet 2000). La valeur par défaut utilisée pour la quantité de produit appliqué au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal pourrait être

modifiée si des données vérifiées mettant en évidence une autre valeur étaient présentées. Afin de ramener l'exposition à des degrés acceptables dans un scénario supposant l'emploi d'un pulvérisateur à réservoir dorsal sur des terres non cultivées, la quantité manipulée par jour pour les personnes qui mélangent, chargent et appliquent le produit devrait être limitée à 20 L/j (il faudrait cependant mener des consultations pour déterminer si une telle restriction serait réalisable sur le plan agronomique). Toutefois, les résultats de l'évaluation globale des risques pourraient ne pas changer, car il existe d'autres risques préoccupants qui doivent aussi être réduits (par exemple, exposition pendant l'exécution de tâches après le traitement).

1.3 Commentaire sur les valeurs estimatives de l'exposition

Le titulaire a posé quelques questions concernant les valeurs employées dans les calculs de l'évaluation des risques. Il croit que des réponses à ces questions l'auraient aidé à comprendre l'impact des valeurs déterminantes utilisées dans ces calculs.

Dans les tableaux 1-A et 1-B de l'annexe V intitulés *Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques autres que les risques de cancer* (aux doses les plus élevées et les plus faibles, respectivement), la valeur calculée de l'exposition journalière (par voie cutanée et par inhalation) est exprimée en mg/kg/j, alors que selon les équations présentées dans les remarques formulées sous les tableaux, cette valeur est exprimée en µg/kg/j.

Le titulaire n'est pas parvenu à reproduire le calcul des valeurs d'exposition journalière. Il souhaiterait obtenir des précisions sur les valeurs de l'exposition unitaire et les facteurs de correction pour le port de l'équipement de protection individuelle appliqués aux calculs effectués par l'ARLA.

Réponse de l'ARLA

Les valeurs de l'exposition unitaire employées pour le calcul des marges d'exposition proviennent principalement de la Pesticides Handlers Exposure Database (PHED). Dans le scénario d'utilisation concernant l'épinette à racines nues, les valeurs de l'exposition unitaire sont tirées d'une étude d'exposition présentée antérieurement (n° de référence de l'ARLA : 1741794) et non de la PHED. Voir les exemples de calculs ci-dessous.

Exemples de calculs pour le soja

$$\text{Quantité manipulée par jour} = \text{dose d'application} \times \text{STJ/FC}$$

$$= \frac{4\,000 \text{ g m.a./ha} \times 100 \text{ ha/j}}{1\,000 \text{ g/kg}} = 400 \text{ kg m.a.}$$

Où :

- la quantité manipulée par jour est exprimée en kg m.a.
- dose d'application : comme indiqué sur les étiquettes (en g m.a./ha)
- STJ : superficie traitée par jour (en ha/j)
- FC : facteur de conversion = 1 000 (pour transformer les grammes en kilogrammes)

$$\text{Exposition cutanée} = \frac{\text{quantité manipulée/j} \times \text{exposition unitaire par voie cutanée} \times \text{AC}}{\text{(p.c.} \times \text{FC)}}$$

$$= \frac{400 \text{ kg m.a.} \times 84{,}12 \text{ µg/kg/j} \times 20\ \%}{70 \text{ kg} \times 1\,000 \text{ µg/mg}}$$

$$= 0{,}096137 \text{ mg/kg/j}$$

Où :

- l'exposition cutanée est exprimée en mg/kg/j
- la quantité manipulée par jour est exprimée en kg m.a.
- exposition unitaire par voie cutanée : selon les tableaux de la PHED (en µg/kg/j) (= 51,14 pour le mélange et le chargement de liquides à l'air libre + 32,98 pour l'application au moyen d'une rampe de pulvérisation montée sur un tracteur à cabine ouverte)
- AC : absorption cutanée = 20 %, selon l'hypothèse
- FC : facteur de conversion = 1 000 (pour transformer les µg/kg/j en mg/kg/j)

$$\text{Exposition par inhalation} = \frac{\text{quantité manipulée/j} \times \text{exposition unitaire par inhalation}}{\text{p.c.} \times \text{FC}}$$

$$= \frac{400 \text{ kg m.a.} \times 2{,}56 \text{ µg/kg/j}}{70 \text{ kg} \times 1\,000 \text{ µg/mg}}$$

$$= 0{,}014629 \text{ mg/kg/j}$$

Où :

- l'exposition par inhalation est exprimée en mg/kg/j
- la quantité manipulée par jour est exprimée en kg m.a.
- exposition unitaire par inhalation : selon les tableaux de la PHED (en µg/kg/j) (= 1,6 pour le mélange et le chargement de liquides à l'air libre + 0,96 pour l'application au moyen d'une rampe de pulvérisation montée sur un tracteur à cabine ouverte)
- FC : facteur de conversion = 1 000 (pour transformer les µg/kg/j en mg/kg/j)

Les facteurs de correction appliqués pour le port de l'équipement de protection individuelle sont les suivants : réduction de l'exposition des parties du corps couvertes (bras, poitrine, dos, cuisses, jambes) de 75 % pour une combinaison portée par-dessus une seule couche de vêtements, et de 90 % si cette combinaison est à l'épreuve des produits chimiques.

Concernant les tableaux de l'annexe V du document PRVD, bien que la valeur de l'exposition journalière soit exprimée en mg/kg/j dans les tableaux et en µg/kg/j dans les remarques formulées sous les tableaux, un facteur de conversion de 1 000 a été employé comme dans les exemples de calculs ci-dessus.

1.4 Commentaire sur le facteur d'absorption cutanée

Le titulaire a formulé un commentaire sur le facteur d'absorption cutanée de 20 % utilisé par l'ARLA dans le calcul de l'exposition journalière et un commentaire sur l'observation faite à la section 3.2.1.4 du document PRVD, selon laquelle cette estimation pouvait être plus poussée. Le titulaire a constaté que la Commission européenne (2001) et l'EPA (1996) avaient utilisé des valeurs plus faibles (1 et 0,5 %, respectivement).

Le titulaire a cité trois études d'absorption cutanée, dont deux ont servi à appuyer l'évaluation de l'ARLA. Il s'agissait d'une étude in vivo réalisée chez l'animal (Puhl, 1985; n° de l'ARLA : 1170819), d'une étude in vitro menée chez l'animal et chez l'humain (Gelis, 2007; n° de référence de l'ARLA : 1741795) et d'une étude in vitro effectuée chez l'humain (Marty, 1999).

Le titulaire a laissé entendre que, pour réviser les estimations de l'absorption cutanée, l'ARLA pouvait appliquer la méthode utilisée par la Commission européenne et présentée dans le *Document d'orientation concernant l'absorption dermique* (SANCO/222/2000 rev. 7). Cette méthode consiste à déterminer la valeur estimative de l'absorption cutanée in vivo chez l'humain en appliquant le rapport des valeurs d'absorption cutanée in vitro entre l'humain et l'animal pour mettre les résultats à l'échelle de l'étude in vivo chez l'animal.

S'appuyant sur le modèle d'évaluation de la Commission européenne, le titulaire a proposé une valeur d'absorption cutanée de 0,5 % et indiqué qu'elle est comparable au facteur employé par d'autres organismes afin d'estimer le risque pour les spécialistes de la lutte antiparasitaire et les travailleurs.

Réponse de l'ARLA

À l'heure actuelle, l'ARLA n'accepte pas les études in vitro sans qu'elles ne fassent partie d'un ensemble de trois études comprenant aussi des données in vivo lui permettant d'appliquer la méthode d'estimation de l'absorption cutanée par trois études, une méthode d'estimation plus fine. Comme il est indiqué dans l'exposé de position de l'Accord de libre-échange nord-américain (2008) concernant l'utilisation des données d'absorption cutanée in vitro dans l'évaluation des risques, il est recommandé de présenter les données d'absorption cutanée in vitro dans un ensemble de trois études constitué d'études in vitro menées chez l'humain et chez l'animal, et d'une étude in vivo réalisée chez l'animal. Selon cette méthode, si une technique d'analyse in vitro effectuée sur un échantillon de peau d'animal peut prévoir avec précision l'absorption cutanée in vivo d'un composé donné chez l'animal, alors la même technique réalisée in vitro sur un échantillon de peau humaine pourrait être utile pour l'extrapolation des résultats à l'humain. Autrement dit, si les études de laboratoire révèlent un rapport d'absorption cutanée in vitro/in vivo chez l'animal proche de un, une étude in vitro chez l'humain menée dans les mêmes conditions que l'étude in vitro chez l'animal peut prévoir avec précision l'absorption cutanée chez l'humain. Cette méthode diffère de celle de la Commission européenne en ce sens que le rapport de la valeur de l'absorption cutanée in vitro entre l'humain et l'animal n'est pas utilisé pour mettre le facteur d'absorption cutanée directement à l'échelle. L'utilité des données dépendra toujours de la validité et de l'applicabilité du plan expérimental ainsi que de la qualité et de l'intégrité des données. Il faudrait également tenir compte des « normes minimales » (par exemple, un même régime de doses et de durées) mentionnées dans l'exposé de position avant d'employer la méthode d'estimation de l'absorption cutanée par trois études pour l'amitrole.

L'étude in vitro (n° de l'ARLA : 1741795) et l'étude in vivo (n° de l'ARLA : 1170819) présentées à l'ARLA ont été prises en compte dans le contexte de la méthode d'estimation de l'absorption cutanée par trois études. Toutefois, les études ne respectaient pas les normes minimales, car elles différaient sur plusieurs aspects : l'espèce de rat utilisée, les doses, les durées (durées d'exposition et durées des études), la superficie exposée et les excipients. En général, l'étude in vivo fournit des prévisions plus fiables de l'absorption cutanée. Comme les études présentées ne répondaient pas aux critères minimaux permettant d'utiliser la méthode

d'estimation par trois études, on a appliqué la méthode du poids de la preuve à l'étude in vivo pour estimer l'absorption cutanée à 20 %. Étant donné les critères employés par l'ARLA, cette valeur d'absorption cutanée n'était pas surestimée. Les résidus liés à la peau ont été pris en compte dans cette estimation, car le devenir de ces résidus n'a pas été caractérisé au-delà du temps d'observation de dix heures.

L'ARLA n'a pas reçu l'étude citée (Marty, J.P. 1999. *In vitro Dermal Absorption of ^{14}C Amitrole on Human Skin*, Pharmacy University). Comme il est indiqué ci-dessus, l'étude in vitro réalisée chez le rat et chez l'humain (n° de l'ARLA : 1741795) ne respectait pas les normes minimales exigées pour estimer l'absorption cutanée selon la méthode des trois études. Faute de disposer d'un ensemble complet de trois études satisfaisant aux exigences minimales, l'ARLA continuera de s'appuyer sur l'étude in vivo dont elle dispose pour estimer l'absorption cutanée. Bien qu'ils puissent être utiles, les renseignements additionnels fournis par l'étude in vitro sur un échantillon cutané humain ne devraient probablement pas influer sur l'estimation de l'absorption cutanée ou l'évaluation globale des risques, car d'autres risques préoccupants doivent être également réduits (par exemple, risques alimentaires et risques globaux).

1.5 Commentaire sur les résidus et les limites maximales de résidus

L'ARLA propose que toutes les LMR canadiennes pour l'amitrole soient supprimées. Si la décision d'abandonner la plupart des utilisations demeure telle que proposée, des LMR devront être fixées pour certaines denrées importées, comme les olives et le raisin d'Europe.

Des méthodes d'analyse ont été mises au point et validées pour le dosage de l'amitrole, de la triazolylalanine et de l'aminotriazolylalanine dans le raisin et les olives.

Gemrot, F. 2011. *Amitrole – Validation of Analytical Method for Amitrole, Triazolylalanine and Aminotriazolylalanine in Grapes*. Eurofins\ADME Bioanalysis Study S10-03263.

Gemrot, F. 2011. *Amitrole – Validation of Analytical Method for Amitrole, Triazolylalanine and Aminotriazolylalanine in Olives*. Eurofins\ADME Bioanalysis Study S10-03184.

Des essais sur les résidus visant à mesurer l'amitrole, la triazolylalanine et l'aminotriazolylalanine ont été effectués sur le raisin et les olives. Aucun résidu n'était présent en concentration plus élevée que la limite de détection.

Amic, S. 2012. *Amitrole – Residue Study in Grapes in France in 2011*. Eurofins\ADME Bioanalysis Study S11-01150.

Amic, S. 2011. *Amitrole – Residue Study in Olives in Spain in 2010*. Eurofins\ADME Bioanalysis Study S10-03088.

Amic, S. 2011. *Amitrole – Residue Exploratory Trial in Processing Olives in Spain in 2010*. Eurofins\ADME Bioanalysis Study S10-03541N.

Une étude de stabilité de l'amitrole, de la triazolylalanine et de l'aminotriazolylalanine dans le raisin et les olives a été réalisée.

> Amic, S. 2011. *Determination of Storage Stability of Amitrole in Grapes and Olives under Freezer Storage Conditions.* Eurofins\ADME Bioanalysis Study S10-03264.

Réponse de l'ARLA

Afin de fixer des LMR pour les denrées importées (par exemple, olives et raisin d'Europe), l'ARLA a besoin d'une base de données complète et robuste sur l'analyse chimique des résidus (par exemple, études de métabolisme, méthodes d'analyse utilisées, stabilité à l'entreposage au congélateur et essais contrôlés sur les résidus). Toute requête visant la fixation ou la révision de LMR doit accompagner la demande d'homologation présentée à l'ARLA.

1.6 Commentaire sur l'exposition par le régime alimentaire

Comment les utilisations de l'amitrole sur une terre cultivée entraînent-elles une exposition alimentaire si l'amitrole n'est pas appliqué directement sur les plantes cultivées mais utilisé comme traitement localisé? Par ailleurs, l'amitrole est appliqué avant le semis ou après la récolte, ou bien pendant la jachère d'été.

Réponse de l'ARLA

Les plantes cultivées dans un champ traité pourraient absorber des résidus d'amitrole présents dans le sol après un traitement effectué avant le semis et/ou après la récolte. De plus, des résidus d'amitrole pourraient atteindre des sources d'approvisionnement en eau potable. Par conséquent, l'exposition pourrait découler de l'ingestion de résidus d'amitrole par le régime alimentaire courant (c'est-à-dire par la consommation de nourriture et d'eau potable).

2.0 Commentaires concernant la valeur

2.1 Commentaire sur la valeur et l'estimation des utilisations

En tant que produit spécialisé, l'amitrole n'est utilisé ni à grande échelle ni de façon intensive. Il est utilisé selon trois catégories d'usage :

1) usage principal (environ 80 %) : l'amitrole est surtout utilisé avant le semis pour la suppression du pissenlit et d'autres mauvaises herbes dans les cultures de soja et de maïs en Ontario ou pour la suppression des ressemis spontanés de canola tolérant le glyphosate et du pissenlit dans les cultures de soja et de pois en Alberta. La quantité employée à l'échelle nationale est extrêmement faible. La superficie traitée est estimée à environ 9 000 ha/province en Ontario et en Alberta (établie d'après une dose habituelle de 1 kg m.a./ha). Le pourcentage estimé de cultures traitées est inférieur à 1 % pour chacune des cultures indiquées ci-dessus. L'amitrole n'est pas appliqué de façon « généralisée », mais sur des sites ou des champs problématiques ciblés dans lesquels l'agriculteur ne peut résoudre les problèmes de mauvaises herbes par les traitements habituels, par exemple l'utilisation de glyphosate. La superficie traitée par utilisateur est généralement d'environ 40 ha en Ontario et de 64 à 128 ha en Alberta;
2) usage secondaire (environ15 %) : l'amitrole est appliqué après la récolte sur des cultures destinées à la consommation humaine ou animale, et pour la régénération de peuplements de luzerne, à une dose d'application de 1 à 2 kg m.a./ha;
3) usage limité (environ 5 %) : l'amitrole est appliqué au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal ou d'un pulvérisateur manuel à basse pression dans des vergers de pommiers ou à l'intérieur des brise-vent, et comme traitement localisé contre certaines mauvaises herbes dans des sites non cultivés.

L'amitrole est utile dans la lutte contre les populations de mauvaises herbes résistantes aux herbicides, notamment le kochia à balais (qui est résistant aux herbicides du groupe 2), ainsi que la vergerette du Canada, la grande herbe à poux et le kochia à balais (qui sont résistants au glyphosate). Il supprime les ressemis spontanés de canola tolérant le glyphosate. Cet herbicide constitue un outil efficace pour lutter contre le pissenlit qui est de plus en plus abondant en raison de la place réduite du travail du sol dans les pratiques culturales. Il est très efficace pour supprimer la prêle des champs dans l'Ouest canadien, car il a une action systémique sur les parties souterraines de la plante. Bon nombre d'autres herbicides qui peuvent être employés pour supprimer ces mauvaises herbes pourraient causer des effets négatifs sur les cultures sensibles semées après le traitement (par exemple, les herbicides phénoxy et les sulfonylurées), avoir une efficacité qui ne correspond pas au degré de suppression recherché ou devoir être appliqués à répétition pour être aussi efficaces qu'une seule application d'amitrole.

Bien que l'amitrole ne soit pas utilisé à grande échelle ou de façon intensive, son abandon graduel priverait les producteurs agricoles d'un outil qu'ils trouvent utile pour supprimer les mauvaises herbes annuelles et les mauvaises herbes vivaces à feuilles larges tolérant le glyphosate contre lesquelles il existe peu de solutions de rechange.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA convient que l'amitrole est un produit spécialisé qui est utile dans la lutte contre les mauvaises herbes dans différents sites cultivés et non cultivés. Cependant, l'ARLA a relevé des risques préoccupants liés à toutes les utilisations homologuées sauf celle concernant les plants d'épinettes à racines nues. Les utilisations qui posent des risques préoccupants doivent être abandonnées graduellement, comme le proposé le document PRVD2012-01.

3.0 Commentaires concernant l'existence d'autres études

3.1 Commentaire sur une nouvelle étude de terrain évaluant l'exposition professionnelle

Une nouvelle étude de terrain mesurant la quantité d'amitrole excrétée dans l'urine chez des préposés à l'application a été publiée. Elle a été menée sur 40 sujets qui ont appliqué 12 L/ha d'une préparation contenant 229 g/L d'amitrole et 215 g/L de thiocyanate d'ammonium au moyen d'un pulvérisateur tiré par un tracteur. La préparation a été appliquée sur deux types de cultures : le raisin (en France) et les olives (en Espagne).

> Thouvenin, I. 2012. *Determination of External and Systemic Exposure (Using Biomonitoring in Urine) of Operators to Amitrole during Downward Application.* STAPHYT Report ChR-11-8256.

Un exposé de position a été rédigé. Il comporte une justification de l'utilisation de l'aminotriazole comme marqueur biologique et résume toutes les données cinétiques utilisées.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît l'existence d'une nouvelle étude de terrain portant sur l'exposition professionnelle des personnes qui appliquent l'amitrole et que le titulaire en possède un exemplaire. Cependant, l'ARLA ne l'utilisera pas pour réviser son évaluation de l'exposition professionnelle. Elle fonde sa décision sur la fiabilité de l'évaluation déjà effectuée ainsi que sur la prise en compte des risques relevés pour des expositions autres que professionnelles (par exemple, risques liés à une exposition par le régime alimentaire et risques globaux).

Dans le document PRVD, l'évaluation de l'exposition professionnelle selon les utilisations appuyées de l'amitrole est principalement fondée sur les données de la PHED. L'ARLA a également examiné et pris en compte une étude propre au produit chimique (n° de l'ARLA : 1741794) dans les scénarios où le risque a pu être sous-estimé par la PHED concernant l'utilisation sur les plants d'épinettes à racines nues. Malgré certaines limites (par exemple, échantillonnage insuffisant dans quelques scénarios, conditions différentes dans les essais répétés et coefficients de variation élevés), l'étude propre au produit chimique a servi à vérifier que la PHED n'a pas trop surestimé ou sous-estimé l'exposition possible à l'amitrole.

L'ARLA croit que l'évaluation de l'exposition fondée sur les données de la PHED est représentative des utilisations et des méthodes d'application de l'amitrole homologuées au Canada. Bien que cette nouvelle étude de terrain puisse permettre de raffiner l'estimation de l'exposition, il est peu probable qu'elle influe sur l'évaluation au point où les risques professionnels deviendraient acceptables. Cette conclusion est fondée sur les valeurs très faibles

des marges d'exposition calculées pour la plupart des scénarios d'exposition, la qualité de la base de données sur l'exposition professionnelle établie pour l'amitrole et la concordance des résultats de l'étude de Wilson (n° de l'ARLA : 1741794) avec les valeurs estimées de la PHED.

3.2 Commentaire sur l'étude du profil analytique

Une autre étude sur le profil analytique de l'amitrole peut être présentée à l'ARLA, sur demande.

> Da Conceicao, L. 2012. *Amitrole Technical – Analytical Profile of 5 Batches*. Nufarm Study 01463. (La teneur en hydrazine est en cours d'analyse.)

Réponse de l'ARLA

L'homologation sera maintenue à condition que les données chimiques suivantes, énumérées dans le document PRVD2012-01, soient fournies :

> CODO 2.13.4 : Impuretés préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement. L'une des matières premières employées dans la fabrication de l'amitrole est l'hydrazine, avec un excès de 60 %. Les données chimiques ne permettent pas de savoir si, dans l'analyse du produit technique, on a recherché l'hydrazine parmi les impuretés. L'hydrazine est une impureté préoccupante, comme l'indique la section 2.13.4 de la Directive d'homologation Dir98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'une matière active de qualité technique ou d'un produit du système intégré*. Les données d'analyse de cinq lots récents de matière active de qualité technique à 0,1 % sont requises conformément à la section 2.13.3 de la Dir98-04. Si de l'hydrazine est détectée, à quelque concentration que ce soit, il faut l'indiquer dans le Formulaire de déclaration des spécifications du produit et en préciser la concentration nominale ainsi que la limite supérieure.

Par conséquent, l'étude susmentionnée sur le profil analytique de l'amitrole doit être présentée pour que l'homologation soit maintenue.

3.3 Commentaire sur les résidus dans l'étude menée chez les arthropodes

Il existe d'autres études sur les résidus d'amitrole mesurés chez les arthropodes. Elles peuvent être présentées sur demande.

> Knäbe, S. 2008. *Residues of Amitrole in Arthropods as Food Sources for Wild Birds and Mammals after Application of Weedazol (Northern Germany) – Final Report.* February 18, 2009. Study S09-00383. Eurofins-GAB GmbH.
>
> Mende, P. 2008. *Residues of Amitrole in Arthropods as Food Sources for Wild Birds and Mammals after Application of Weedazol (Northern Germany) – Analytical Phase Report.* February 18, 2009. Study S09-00383. Eurofins-GAB GmbH.

Réponse de l'ARLA

Il ne manque aucune des données écotoxicologiques exigées.

Annexe II Modifications de l'étiquetage des produits à usage commercial contenant de l'amitrole

Les modifications suivantes doivent être apportées à l'étiquette des produits techniques, des produits de fabrication et des préparations commerciales, selon le cas.

I. Par suite de la réévaluation de l'amitrole, il faut modifier l'étiquette du produit dont le numéro d'homologation est 25684 comme suit :

> **À l'exception de l'utilisation sur les plants d'épinettes à racines nues, toutes les utilisations doivent être retirées de l'étiquette du produit.**

II. Utilisations exigeant des mesures de réduction des risques

- Toutes les utilisations de l'amitrole doivent être retirées de l'étiquette.
- Des mesures sont nécessaires pour réduire les risques d'exposition professionnelle. Par conséquent, il faut modifier la rubrique « Usages spéciaux » sur l'étiquette afin de mettre en évidence la seule utilisation homologuée de l'amitrole qui reste : utilisation en pépinière sur des plants d'épinettes à racines nues (planches de semis).
- L'utilisation suivante doit faire l'objet d'un abandon graduel des « usages spéciaux » : plants d'épinettes à racines nues (plantules).

III. Mises en garde

Dans la section « Usages spéciaux », il faut modifier le texte du « Mode d'emploi » de sorte à mettre en évidence l'utilisation qui reste, soit l'utilisation sur les plants d'épinettes à racines nues (planches de semis), et retirer les énoncés sur les plants d'épinettes à racines nues (plantules) et la transplantation

> *Appliquer uniquement sur les épinettes (pas sur les pins, les mélèzes laricin ou les autres espèces de conifères). L'application doit être faite au cours de la première année dans la planche de semis, mais seulement après que les semis ont bourgeonné, à raison de 1,7 L/ha.*

Ajouter les énoncés suivants sur l'étiquette de tous les produits contenant de l'amitrole :

> *Sensibilisant cutané potentiel.*
>
> *Ce produit ne peut être utilisé ni par un particulier ni par un utilisateur non certifié.*
>
> *Ne pas appliquer en zone résidentielle. On entend par « zone résidentielle » tout espace où des non-utilisateurs, notamment les enfants, peuvent être exposés pendant ou après la pulvérisation. Elle comprend les habitations, les écoles, les parcs, les terrains de jeu, les édifices publics et tout autre endroit où la population générale, dont les enfants, pourrait être exposée.*

À ajouter à la rubrique **MODE D'EMPLOI** :

Application au moyen d'un pulvérisateur agricole : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** appliquer en gouttelettes de diamètre inférieur au calibre moyen défini selon la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). La rampe de pulvérisation doit être à une hauteur de 60 cm ou moins au-dessus de la culture ou du sol.

NE PAS appliquer par voie aérienne.

Zones tampons

Pour ce qui est des mélanges en cuve, consulter l'étiquette de tous les produits entrant dans le mélange. Respecter la zone tampon la plus vaste (la plus restrictive) parmi celles indiquées sur l'étiquette des différents produits. Appliquer en gouttelettes du plus gros calibre (selon l'ASAE) indiqué parmi ceux indiqués sur l'étiquette des différents produits.

IV. Énoncés concernant l'exposition après le traitement : délais de sécurité

Il faut modifier les étiquettes afin de mettre en évidence les délais de sécurité, car ils permettent de réduire les risques pour les travailleurs qui accomplissent des tâches dans un site traité.

Plants d'épinettes à racines nues (planches de semis) :	*Avant d'entreprendre une tâche dans un site traité, respecter un délai de sécurité de quatre (4) jours après l'application du produit.*

V. À ajouter dans les RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Ne pas appliquer plus de deux fois par année.

VI. À ajouter dans la rubrique RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

TOXIQUE pour les végétaux terrestres, les oiseaux, les mammifères et les organismes aquatiques.

Références

A. Études et renseignements fournis par le demandeur ou le titulaire (inédits)

Études examinées dans l'évaluation des risques pour la santé : exposition professionnelle

N° de l'ARLA	Référence
1170819	Final Report - Dermal Absorption of 14C- Amitrole in Male Rats (6158-105;7.2.1.1;ref 48), DACO: 5.8,6.4.
1741795	2007, Comparison of the In-vitro Percutaneous Absorption of Weedazol Tl Old (CA0123) Versus New (CA2210) Generation, DACO: 5.8.
1741794	2002, Amitrole -Ammonium Thiocyanate Pesticide Exposure Study to Mixers/Loaders and Applicators During Typical Applications of Weedazol Tl in France in 1999, DACO: 5.5.

B. Autres renseignements examinés (publiés)

Études examinées dans l'évaluation des risques pour la santé : toxicologie

N° de l'ARLA	Référence
1829148	Cancer Assessment Review Committee (CARC), United States Environmental Protection Agency. 2006. Evaluation of the carcinogenic potential of amitrole (fifth review). PC Code 004401.
1748609	European Commission. 2001. Review report for the active substance amitrole.
1829150	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 79. 2001. Some Thyrotropic Agents. 381-410.
1839761	Vesselinovitch, S.D. 1983. Perinatal Hepatocarcinogenesis - Biological Research in Pregnancy and Perinatology, Volume 4, Number 1, Pages 22-25, DACO: 4.8.